Lane Medical Library

ÜBER DEN
EINFLUSS DER ANTIPYRETIKA
AUF BLUTVERTEILUNG
UND
ZAHL DER ROTEN BLUTKÖRPERCHEN.

INAUGURAL-DISSERTATION
VERFASST UND DER
HOHEN MEDICINISCHEN FACULTÄT
DER
KGL. BAYER. JULIUS-MAXIMILIANS-UNIVERSITÄT WÜRZBURG
ZUR
ERLANGUNG DER DOCTORWÜRDE
IN DER
MEDICIN, CHIRURGIE UND GEBURTSHÜLFE
VORGELEGT VON

KARL MAY, APPROB. ARZT
AUS
MARKTBREIT A/M.

WÜRZBURG.
J. M. RICHTER'S BUCHDRUCKEREI.
1890.

Seiner lieben Mutter

in

Verehrung und Dankbarkeit

gewidmet

Vom Verfasser.

Referent:
Herr Professor Dr. Kunkel.

Von den antipyretischen Mitteln ist uns ausser ihrer spezifischen Wirkung auf die fieberhaft erhöhte Körpertemperatur von sonstigen gemeinsamen Wirkungen auf den Menschen- und Tierleib nur wenig bekannt.

Bei der grossen Bedeutung, welche diesen Mitteln aber sowohl in praktischer Hinsicht (für die Behandlung der Infektionskrankheiten), als auch in theoretischer Beziehung (für die Förderung unserer Kenntnisse über das Wesen des Fiebers) zukommen, ist jede Untersuchung über eine diesen Arzneistoffen gemeinsame physiologische Wirkung aussichtsvoll und interessant. Da nun in der medizinischen Litteratur eine Reihe von Angaben darüber vorliegen, dass diesen Mitteln eine spezifische Wirkung auf Kreislauf und Blutdruck zukomme, so habe ich nach einer besonderen, im Nachfolgenden angegebene Methode neue Versuche über die Einwirkung der Antipyretika auf die Blutverteilung angestellt.

Über das Chinin speziell sind in der Litteratur eine Anzahl von Beobachtungen verzeichnet, welche seinen Einfluss auf das Herz und den Zirkulationsapparat besprechen.

C. Binz schreibt in Eulenburg's Encyklopädie der gesammten Heilkunde: Auf das Herz wirken mässige Gaben von Chinin erregend ein. Es steigt die Zahl der Pulse und der Druck in den Arterien. Ursache davon ist eine direkte Reizung der excitomotorischen Ganglien und vielleicht auch des Herzmuskels selbst, der Vagus bleibt dabei unbeteiligt. Das Chinin wirkt zwar ein wenig lähmend auf den Hemmungsnerv, aber diese Wirk-

ung, gemessen durch den etwaigen Einfluss des Induktionsstromes, ist im Vergleich zu der von Atropin so gering, dass sie nicht in Betracht kommt. Durchschneidet man die Vagi und injiciert dann das Chinin, so ändert sich in dem Verhalten des Herzens zu dem Alkaloid etwas Wesentliches nicht. Grössere Gaben setzen die Frequenz des Pulses und den Druck in den Arterien deutlich herab. Auch das beruht auf einer direkten Beeinflussung der motorischen Apparate. Vagusdurchschneidung vorher oder nachher ändert auch daran nichts. Der Nervus depressor, dessen Reizung bekanntlich Erweiterung der Arterien macht, ist ebenfalls an dem Abfall des Blutdrucks durch Chinin unbeteiligt, denn dieser kommt zu Stande, ob beide durchschnitten sind oder nicht. Unmöglich also kann Reizung der Depressoren durch das Chinin die Ursache des Abfalles sein.

Diese Indolenz eines Hauptgefässnerven gegenüber dem Chinin weist darauf hin, dass die Gefässnerven im Allgemeinen sich indolent gegen sie verhalten. Man hat zwar die ganze Theorie seiner Wirkung im Fieber darauf aufbauen wollen. Gefässerweiterung oder Gefässverengerung, je nachdem man es gerade nötig hatte, sollten die Ursachen der antipyretischen Tätigkeit sein.

Vorläufig ist ausser bei direkter Einspritzung starker Lösungen in die Gefässbahnen, wobei natürlich deren Lähmung eintritt, nichts über solche Beziehungen nennenswerter Art bekannt. Hebt man die Innervation der Gefässe des Ohres beim Kaninchen auf, indem man den Halsast des Cervicalplexus, den Zweig vom fünften Paar des Sympathikus zerstört, so bekommt man durch Chinin, wenn die Gabe stark genug war, gleichwohl noch eine Erweiterung. Sie kann nur von einer direkten Lähmung der Gefässwand abhängig sein.

Appert und Arnold sahen am Froschmesenterium bei gleichzeitiger Abschwächung des Herzens durch Chinin eine geringe Verengerung der Arterien. Es ist

dies aber nach v. Basch keine unmittelbare Einwirkung des Chinins auf die Gefässe, sondern nur eine Erscheinung der Compensation, denn die Arterien verengen sich jedesmal, wenn aus irgend einer Ursache das Herz mit geringerer Kraft arbeitet.

Harnack schreibt in seinem Lehrbuch der Arzneimittellehre und Arzneiverordnungs-Lehre: Auf welche Weise das Chinin auf das Gefässnervensystem einwirkt, ist noch nicht genügend erklärt. Was zunächst die Einwirkung auf das Herz anlangt, so führen kleinere Dosen bei Warmblütern eine geringe Beschleunigung des Herzschlags herbei, welche von Schlokow (De Chinii sulfurici vi physiolog. experim. nonnulla. Diss. Breslau 1860) auf eine Vaguslähmung zurückgeführt wurde, während Pantelejeff (Medicinisches Zentralblatt 1880, No. 29) angibt, dass die Vagi bei Säugetieren nicht gelähmt werden.

Nach etwas grösseren Dosen tritt eine Verlangsamung der Herzaktion ein. Nach den Versuchen von v. Schroff (Wiener medicinische Jahrbücher) scheint hierbei das vasomotorische Zentrum gelähmt zu werden, während dies bei therapeutischen Gaben nach den Versuchen von Heubach (Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie Band V) nicht der Fall ist.

Bei Fröschen beobachtet man für gewöhnlich keine Beschleunigung, etwas grössere Dosen verlangsamen den Herzschlag und führen schliesslich eine Lähmung des Herzens, einen Stillstand in der Diastole herbei, wobei wohl anfänglich die motorischen Ganglien, später auch der Herzmuskel selbst betroffen werden. Dagegen ist neuerdings von verschiedenen Seiten her, z. B. von Cavarzanni, Schtschepotjew u. A., angegeben worden, dass durch kleinere Chinindosen die Erregbarkeit des Herzmuskels und überhaupt der quergestreiften Muskeln erhöht und die Herzenergie verstärkt werde, so dass selbst ein systolischer Stillstand des Froschherzens anfänglich eintreten könne. In gleicher Weise soll das

Chinin auf die Gefässe kontrahierend einwirken und Cavarzanni legt darauf einen ganz besonderen Wert für die antiphlogistische Wirkung des Chinins in therapeutischer Hinsicht.

Die seit vielen Jahren betätigten Bemühungen der Chemiker, die Konstitution des Chinins aufzudecken, haben zur Darstellung von Substanzen geführt, die dem Chinin in chemischer Beziehung nahestehen und auch wie Untersuchungen am Krankenbett ergaben, antifebrile Eigenschaften besitzen. Kein einziger dieser Stoffe vermochte jedoch in vollem Umfange die an ihn geknüpften Hoffnungen zu erfüllen, weil meist unangenehme Nebenwirkungen zu sehr in den Vordergrund traten. Erst in der neuesten Zeit hat das Chinin, welches so lange fast das einzige im Gebrauch befindliche Antipyreticum war, mächtige Rivalen im Antipyrin, Antifebrin und Phenacetin gefunden. Nach den vorliegenden, fast übereinstimmenden Beobachtungen sind diese Stoffe im Stande, als symptomatische, fiebererniedrigende Mittel das Chinin in vielen Fällen vertreten zu können. Während sich über Antipyrin und Antifebrin bereits ziemlich viele Angaben in der Litteratur finden, welche über ihren Einfluss auf Herz und Blutzirkulation Aufklärung verschaffen, ist in dieser Beziehung über das Phenacetin bisher noch nichts veröffentlicht.

Über das Antipyrin finden sich im Compendium der Arzneiverordnung von Liebreich und Langgaard folgende Angaben: Nach Versuchen an Tieren wirkt es reizend auf die verschiedenen Teile des Zentralnervensystems, welcher Reizung nach grösseren Dosen Lähmung folgt, die sich in einem schliesslichen Schwinden der Reflexerregbarkeit manifestirt. Grosse Dosen töten durch Herzlähmung, nach anfänglicher Pulsbeschleunigung folgt Pulsverlangsamung (Demme). Ein länger anhaltendes Sinken des Blutdrucks konnte Bettelheim (Wiener medizinische Jahrbücher 1887) beim Hunde nach Anti-

pyrin-Darreichung konstatieren. Nach Bayer (Schmidt's Jahrbücher 1887) werden die Venen und Capillaren erweitert, der Tonus des Herzmuskels gesteigert. Eine lähmende Wirkung sah Favel (Schmidt's Jahrbücher 1888), indem die Herzschläge durch grössere Dosen Antipyrin verlangsamt, das Volumen der Pulse und die Kraft der Contraktion sehr deutlich herabgesetzt wurde. Nach Versuchen von Filehne und Guttmann setzt es bei allen fieberhaften Krankheiten die gesteigerte Körpertemperatur prompt und sicher um 1,5 bis zu 3° C herunter, mit der Temperatur sinkt die Pulsfrequenz. Nach v. Noorden findet eine Beeinflussung des Arteriendruckes nicht statt, wohl aber wird nach Cahn und Müller die Spannung der Arterienwand vergrössert.

Durch zahlreiche Versuche mit Antifebrin (Acetanilid) kam Herczel zu folgenden Resultaten: Gibt man einem Tiere per Kilogramm Körpergewicht über 0,9 dieses Mittels subkutan, so zeigt sich das Blut schon nach 1 bis 2 h nach der Intoxikation wesentlich verändert. Es erscheint makroscopisch schwarzrot. Unter dem Mikroscop ordnen sich die roten Blutzellen nicht mehr in Geldrollenform an, sie erscheinen mehr kugelig, scharf begrenzt und in einzelnen Fällen blass. Ihre Zahl ist, soweit sich bei den bedeutenden Schwankungen, welche die Tiere in dieser Beziehung normalerweise darbieten urteilen lässt, nicht wesentlich alteriert.

Der Hämoglobingehalt des Kaninchenblutes, welcher mit Fleischl's Hämometer gemessen, normaler Weise 65—77% des menschlichen Hämoglobingehaltes (gleichen Volumens), beträgt (die Färbkraft eines Kubikmillimeters Kaninchenblut entspricht nach Welcker Zeitschrift für rationelle Medizin, Band 20, 1863, der von 3,600,000 Blutkörperchen des Menschen) sinkt dabei um 10—18%, noch tiefer bei allmäliger Zuführung grosser Mengen Acetanilids. Bei allen Applikationsweisen aber, vorzüglich beim Hunde, wenn mehrere Tage lang grössere Mengen

Antifebrins gegeben werden, zeigt die Untersuchung auf Hämoglobinämie das Auftreten variabler Mengen gelösten Blutfarbstoffes im Serum.

Nebst der hochgradig veränderten Blutbeschaffenheit finden wir Veränderungen in der normalen automatischen Funktion der Medulla oblongata und Erscheinungen, welche auf eine Depression des Rückenmarks hinweisen. Auch die peripheren Nerven sind in Mitleidenschaft gezogen (Lepine, Sur l'action de l'acétanilide (antifébrine). La semaine médicale 1886) und ist die Abspaltung von Anilin im Organismus in hohem Grade wahrscheinlich.

Beim Vergleich dieser Befunde mit den Erscheinungen von experimentell erzeugten Anilinintoxikationen lässt sich nicht verkennen, dass die Symptome der Anilin- und Acetanilidvergiftung nahezu identische sind, mit dem Unterschied, dass bei der raschen direkten Aufnahme grösserer Anilinmengen in die Blutbahn eine mehr oder minder grosse Zahl roter Blutkörperchen zu Grunde geht, während Antifebrinlösung als solche die Blutbeschaffenheit verhältnissmässig weniger alteriert. Der menschliche Organismus verhält sich gegen das Antifebrin nicht so indifferent, wie es auf den ersten Blick den Anschein hat. Wir erzeugen ihn ihm bei lange andauernder Verabreichung (4 bis 6 Wochen) mit grösseren Tagesdosen (2 bis 3 Gramm) künstlich eine der Anilincachexie ähnliche Blutarmut, indem die roten Blutzellen, bei intensiver Methämoglobinbildung ausgelaugt werden und der Farbstoffgehalt des Blutes successive sinkt (Weill, de l'action physiologique et thérapeutique de l'acétanilide. Bull. gén. de thérap. 1887).

In Dosen von 0,02 bis 0,05 pro Kilogramm ist Antifebrin beim gesunden Tier ohne irgend welche Wirkung, in Dosen von 0,25—0,5 pro Kilogramm wirkt dasselbe toxisch. Kurze Zeit nach erfolgter Applikation des Giftes macht sich eine Beschleunigung der Herzfrequenz

und Steigerung der Herzenergie geltend, die Höhe der einzelnen Pulswellen nimmt anfänglich zu, sinkt darauf, während der Blutdruck steigt. Das Blut erfährt tiefgehende Veränderungen. Der Oxyhämoglobingehalt wird nach einem Versuche am Hunde von 12% auf 5,5% erniedrigt und später konnte auch die Gegenwart von Methämoglobin spektroscopisch nachgewiesen werden.

Neben diesen Experimenten, welche zum Teil direkt manometrisch den Blutdruck massen, gehören nun zu unserer Frage diejenigen Versuche, welche über quantitative Veränderungen des Blutfarbstoffes oder der Zahl der roten Blutkörperchen bei Vergiftung mit den antipyretischen Mitteln Angaben machen. Die Untersuchungen, welche Tietze mit v. Fleischls Hämometer teils an sich selbst, teils an Kranken angestellt hat und welche ausführlich in seiner Dissertation (Erlangen 1889) wiedergegeben sind, haben beachtenswerte Resultate geliefert. Es hat sich nämlich gezeigt, dass die relative Blutfarbstoffmenge, nach einer kurz dauernden aber konstanten Erniedrigung zur Zeit des Maximums der Arzneimittelwirkung ihre ursprüngliche Höhe wieder erreicht, ja zuweilen sogar wieder über dieselbe hinausgeht. In einer im Juli 1889 von der Physikalisch-medizinischen Societät in Erlangen abgehaltenen Sitzung sprach sich nun Professor Dr. Penzoldt dahin aus, dass eine annehmbare Erklärung der vorübergehenden Ab- und späteren Zunahme der Zahl der roten Blutkörperchen nach Gaben von Antipyreticis vorläufig unmöglich sei.

In der Litteratur ist bereits eine grosse Anzahl von Experimenten verzeichnet, welche über den Einfluss, den die verschiedensten Arzneimittel auf die Zahl der roten Blutkörperchen ausüben, Aufklärung verschaffen. Während in den Dissertationen von Maissuriauz (Dorpat 1882), Heyl (Dorpat 1882) und Mopitz (Dorpat 1883) noch die Ansicht vertreten war, dass die erhebliche Verminderung der Zahl der roten Blutkörperchen gleichbedeutend

sei, mit einer eben solchen Veränderung in dem Bestande des Blutes überhaupt, bewies bereits Andreesen in seiner 1883 ebenfalls in Dorpat erschienenen Dissertation durch eine grosse Anzahl von Untersuchungen, dass diese Abnahme nur eine scheinbare sei, indem sie dadurch entstehe, dass Plasma und Zellen in den verschiedenen Abschnitten des Kreislaufes ungleichmässig verteilt seien. Die Versuche, welche er mit Alkohol, Amylnitrit und Chloralhydrat anstellte, Mitteln deren dilatatorische Wirkung auf das Gefässsystem längst bekannt war, ergaben sämmtlich eine beträchtliche Abnahme der Zahl der roten Blutkörperchen. Für die Richtigkeit der Annahme Andreesen sprechen die Versuche von Cohnstein und Zuntz (Untersuchungen über den Flüssigkeitsaustausch zwischen Blut und Geweben, Flügges Archiv, Band 42). Nach Durchschneidung des Rückenmarks, wodurch der Blutdruck bedeutend herabgesetzt wird, fanden sie stets eine ganz beträchtliche Verminderung der roten Blutkörperchen, die, wenn durch elektrische Reizung des peripheren Teiles des durchschnittenen Markes der Blutdruck wieder erhöht wurde, sofort wieder verschwand.

Diese plötzliche Ab- und Zunahme lässt sich sehr leicht erklären, wenn man bedenkt, dass beim Sinken des Blutdruckes und der durch die Lähmung der Vasomotoren bedingten kolossalen Erweiterung der Capillaren, die roten Blutkörperchen sich in diesem Gebiete, wo der Blutstrom schon an und für sich ein ziemlich langsamer ist, in Folge ihrer Schwere absetzen und so sich anhäufen. Die notwendige Folge davon ist natürlich, dass dann in den grossen Gefässen ein Blut circulieren muss, welches weit ärmer an Zellen ist. Hört die Herabsetzung des Blutdrucks und die Erweiterung der kleinsten Gefässe wieder auf, so werden die angehäuften Zellen rasch wieder gleichmässig im ganzen Gefässsystem verteilt werden und scheinbar die roten Blutkörperchen bedeutend an Zahl zunehmen. Dass das Gefässnervencentrum sich wieder

viel eher von den schädlichen Einflüssen erholt, als die Centren für die Motilität und Sensibilität, dafür zeugt der Umstand, dass ein Tier, welches mit Chloralhydrat betäubt ist, noch lange nicht auf irgend welche Reize reagirt, wenn die Zahl der roten Blutkörperchen schon längst wieder zu steigen beginnt. In der gleichen Weise hat Driessen (Dissertation Würzburg 1889) die bei Kohlenoxyd auftretende Blutkörperchen-Verminderung erklärt.

Gleichwie man aber den durch die Durchtrennung des Rückenmarks herabgesetzten Blutdruck durch Reizung des peripheren Teiles steigern kann, so ist dies auch möglich durch Gaben von Medikamenten. Als eines der wirksamsten in dieser Beziehung wird das Atropin angesehen. Lenhartz (Archiv für experimentelle Pathologie und Therapie, Band 22) sprach zwar dem Atropin diese Wirkung ab, stellte aber auch die Behauptung auf: Durch Morphium werde der Blutdruck nicht herabgesetzt. In letzterer Beziehung wurde er von Binz und v. Basch zur Evidenz widerlegt, da diese durch manometrische Versuche eine bedeutende Herabsetzung des Blutdrucks auf Gaben von Morphium constatierten. Die Unhaltbarkeit seiner Ansicht über das Atropin wurde von Binz (Die erregende Wirkung des Atropins. Deutsche medizinische Wochenshrift 1887) und Lieven (Dissertation Würzburg 1887) auf das Klarste bewiesen. Letzterer fand in zahlreichen Versuchen, wo der Blutdruck durch Chloralhydrat oder Morphium erheblich herabgesetzt war, nach subkutanen Injektionen von Atropin, stets eine bedeutende Zunahme der roten Blutkörperchen. Ebenso wird nach Harnak (Lehrbuch der Arzneimittellehre) bei Säugetieren der Blutdruck durch kleine Atropinmengen erhöht, teils in Folge der Vaguslähmung, teils auch in Folge einer Einwirkung auf die Gefässe. Nach Meuriot (Gazette hebdom. 1868) ruft das Atropin eine Zusammenziehung der feineren Arterien hervor, entweder durch

direkte Reizung der Nervenapparate in der Gefässwand oder durch eine Einwirkung auf das vasomotorische Zentrum. Albertoni gibt im Archiv für experimentelle Pathologie und Pharmakologie Band 15 an, dass das Atropin die Gehirngefässe verengere und Jones (Amerik. Journal of med. Sc. 1881) sagt, dass aus der Contraktion der kleinen Gefässe sich die nervöse Hyperämie des Gehirnes erkläre.

Da sich aus allen diesen Angaben der sichere Schluss ziehen lässt, dass der durch Medikamente herabgesetzte Blutdruck sich durch Gaben von Atropin wieder zur Norm, ja sogar darüber hinaus steigern lässt, stellte ich mir die Aufgabe auf Grund der Ueberlegungen, die oben bei Besprechung der Arbeiten von Andreesen und Driessen erwähnt sind, auch für die auffällige, bisher unaufgeklärte Erscheinung, dass bei Gaben von Antipyreticis die Zahl der roten Blutkörperchen ab und dann später wieder zunimmt, eine annehmbare Erklärung zu finden.

Vierordt gebührt das Verdienst, zuerst beim Gesunden zuverlässige Resultate über den Gehalt des Blutes an Hämoglobin durch eine direkte Zählung der roten Blutkörperchen festgestellt zu haben. Er bestimmte bei Männern über 5 Mill., bei Frauen über 4 Mill. in einem Cubikmillimeter Blut. Die Methode der Blutkörperchenzählung ist neuerdings so zur Ausbildung gelangt, dass man mit Hilfe der einfachen Apparate leicht die Bestimmung auszuführen vermag. Ich bediente mich bei meinen Versuchen des Schüttelmischers und der von Zeiss und Abbe in Jena konstruierten Zählkammer. Die Versuche machte ich teils an mir selbst, teils an Kaninchen. Es wurde bei den Tieren eine Ohrvene freigelegt und nach der Durchschneidung mit einer Klemmpincette abgeschlossen. Der erste Versuch wurde an einem Kaninchen mit Chinini hydrochlorici 0,2 angestellt und ergab folgendes Resultat:

Tabelle I.

Zeit	Bemerkung	Zahl der Blutkörperchen in mm^3.
	Kaninchen von 2500 gr.:	
10 h 30'	Erste Zählung normal	5,940,000
11 h	Injektion von Chinin. hydrochlorie 0,2	—
11 h 35'	zweite Zählung	5,532,000
12 h	dritte Zählung	5,480,000
12 h 30'	vierte Zählung	5,230,000
3 h	fünfte Zählung	5,690,000
4 h	sechste Zählung	5,830,000

Schon nach 35' war die Zahl der roten Blutkörperchen um 408,000 gefallen, um nach 1 h. 30' mit 710,000 weniger als die Zählung vor der Anwendung des Chinins ergeben hatte, das Maximum der Verminderung zu erreichen. 5 h nach Verabreichung des Mittels war die frühere normale Höhe fasst wieder erreicht.

Der zweite Versuch, welchen ich an mir selbst anstellte, ergab noch viel grössere Differenzen. Ich nahm 0,8 Chinin. hydrochlor. in Oblaten und fand bereits nach 45' den höchsten Abfall von 1,200,000. Die Zahl nahm dann, nachdem sie ungefähr 1 h auf dieser Höhe mit geringen Schwankungen geblieben war, langsam wieder zu, um nach $5^3/_4$ h wieder die normale Höhe zu erreichen. Die hierauf bezüglichen Resultate finden sich in folgender Tabelle:

Tabelle II.

Zeit	Bemerkung	Zahl der Blutkörperchen in mm^3
9 h 15'	Ich zeigte bei der ersten Zählung normal	5,440,000
9 h 30'	nahm ich Chinin. hydrochl. 0,8	—
9 h 45'	zweite Zählung	5,250,000
10 h	dritte „	4,530,000
10 h 15'	vierte „	4,240,000
10 h 30'	fünfte „	4,450,000
10 h 45'	sechste „	4,420,000
11 h	siebente „	4,410,000
11 h 20'	achte „	4,400,000
11 h 40'	neunte „	4,490,000
12 h	zehnte „	4,610,000
12 h 30'	elfte „	4,870,000
3 h 15'	zwölfte „	5,400,000

Es ist auffällig, dass schon nach 5 h die Wirkung des Chinins auf den Blutdruck wieder verschwunden ist, während doch nach der allgemein gültigen Annahme die Wirkung des Mittels erst nach ungefähr 6 h zur vollen Entfaltung kommen soll. Noch schneller als die Wirkung des Chinins wieder verschwand, zeigte sich dies bei den an Kaninchen mit 1,0 Antipyrin angestellten Versuchen. Das Mittel wurde subkutan gegeben. Hier findet sich die grösste Abnahme schon nach 30', wenn auch nicht so stark wie beim Chinin, um nach 1 h 30' nur noch 200,000—300,000 zu betragen. Die Tiere zeigten nach der Injektion starke Unruhe, was wohl den heftigen Schmerzen, welche das Antipyrin bei subkutaner Anwendung hervorruft, zuzuschreiben ist. Die Versuche sind in den beiden folgenden Tabellen zusammengestellt;

Tabelle III.

Zeit	Bemerkung	Zahl der Blutkörperchen in mm^3
	Kaninchen von 2150 gr.:	
4 h 55'	Erste Zählung normal	5,803,000
5 h 05'	Injektion von Antipyrin 1,0	—
5 h 35'	zweite Zählung	4,805,000
6 h 05'	dritte „	5,060,000
6 h 45'	vierte „	5,600,000

Tabelle IV.

Zeit	Bemerkung	Zahl der Blutkörperchen in mm^3
	Kaninchen von 2320 gr.:	
9 h 40'	Erste Zählung normal	5,780,000
10 h	Injektion von Antipyrin 1,0	—
10 h 10'	zweite Zählung	5,205,000
10 h 30'	dritte „	4,820,000
11 h	vierte „	5,155,000
11 h 30'	fünfte „	5,490,000

Eine ähnliche Einwirkung auf die Zahl der roten Blutkörperchen fand sich bei den Versuchen, die ich an mir selbst mit 0,5 Antifebrin anstellte, nur mit dem Unterschied, dass die Wirkung zwar eine langsamere, dafür aber eine stärkere und länger andauernde war, denn während beim Antipyrin der Abfall bereits nach $^1/_2$ h mit 998,000 das Maximum erreichte nad nach 1 h 30' nur noch etwas mehr wie 200,000 betrug, fiel bei diesem Mittel die Zahl um über 1,000,000 und betrug zu der Zeit, wo beim Antipyrin die Wirkung fast schon wieder verschwunden war, immer noch fast gerade so viel wie beim Antipyrin zur Zeit seiner höchsten Wirkung. Die Versuche sind zusammengestellt in den beiden folgenden Tabellen:

Tabelle V.

Zeit	Bemerkung	Zahl der Blutkörperchen in mm³
9 h 45'	Ich zeigte bei der ersten Zählung normal	5,450,000
10 h	nahm ich Antifebrin 0,5	—
10 h 15'	zweite Zählung	5,165,000
10 h 30'	dritte „	4,930,000
10 h 45'	vierte „	4,470,000
11 h	fünfte „	4,580,000
11 h 20'	sechste „	4,590,000
11 h 40'	siebente „	4,770,000
12 h	achte „	4,980,000

Tabelle VI.

Zeit	Bemerkung	Zahl der Blutkörperchen in mm³
3 h 30'	Ich zeigte bei der ersten Zählung normal	5,510,000
3 h 45'	nahm ich Antifebrin 0,5	—
4 h	zweite Zählung	5,410,000
4 h 15'	dritte „	5,100,000
4 h 30'	vierte „	4,690,000
4 h 45'	fünfte „	4,410,000
5 h 05'	sechste „	4,520,000
5 h 25'	siebente „	4,680,000
5 h 45'	achte „	4,850,000
6 h 05'	neunte „	4,890,000
6 h 25'	zehnte „	5,220,000

Noch stärker zeigte sich die Wirkung des Phenacetins (Bayer), welches von mir in Dosen von 1,0 genommen wurde. Der stärkste Abfall betrug bei diesem Mittel 1,280,000 nach 1 h 45' und nach 3 h immer noch fast 800,000, also ungefähr $^1/_7$ der ganzen normalen Menge. Es folgen hier in den Tabellen VII und VIII zusammengestellt die Versuche:

Tabelle VII.

Zeit	Bemerkung	Zahl der Blutkörperchen in mm^3
3 h	Ich zeigte bei der ersten Zählung normal	5,720,000
3 h 15'	nahm ich Phenacetin 1,0	—
3 h 30'	zweite Zählung	5,590,000
3 h 45'	dritte „	5,430,0
4 h	vierte „	5,020,000
4 h 20'	fünfte „	4,530,000
4 h 40'	sechste „	4,520,000
5 h	siebente „	4,590,000
5 h 20'	achte „	4,600,000
5 h 40'	neunte „	4,830,000
6 h	zehnte „	4,820,000
6 h 30'	elfte „	5,130,000

Tabelle VIII.

Zeit	Bemerkung	Zahl der Blutkörperchen in mm^3
9 h	Ich zeigte bei der ersten Zählung normal	5,520,000
9 h 15'	nahm ich Phenacetin 1,0	—
9 h 30'	zweite Zählung	5,330,000
9 h 45'	dritte „	5,090,000
10 h	vierte „	4,930,000
10 h 20'	fünfte „	4,460,000
10 h 40'	sechste „	4,370,000
11 h	siebente „	4,240,000
11 h 20'	achte „	4,360,000
11 h 40'	neunte „	4,390,000
12 h	zehnte „	4,470,000
12 h 30'	elfte „	4,790,000
4 h 15'	zwölfte „	5,530,000

Es ist durch diese vollkommen übereinstimmenden Versuche mit sämmtlichen gegenwärtig im Gebrauch befindlichen Antipyreticis der sichere Beweis geliefert, dass durch diese Mittel die Zahl der roten Blutkörperchen zuerst bedeutend vermindert wird, um dann nach einer Reihe von Stunden wieder zur Norm zurückzukehren.

In seiner oben erwähnten Rede sagt Professor Penzoldt auch, dass den Antipyreticis in mehr oder weniger begründeter Weise mannichfache nachteilige Nebenwirkungen zugeschrieben würden, welche sie selbst bei vorsichtiger Anwendung entfalten sollen. Besonders gelte dies von Körpern, welche den Anilinrest enthielten, wie das Antifebrin und Phenacetin, weil von diesen der schädliche Einfluss grösserer Mengen auf den Blutfarbstoff nachgewiesen sei. Diese Ansicht konnte nur Geltung bekommen dadurch, dass man fand, dass nach Gaben von Antipyreticis der Gehalt des Blutes an Hämoglobin bedeutend abnahm, ein Umstand der irriger Weise damit erklärt wurde, dass diese Mittel die roten Blutkörperchen zerstören. Nun glaube ich aber, dass eine annehmbare Erklärung für die vorübergehende Ab- und spätere Zunahme an der Hand meiner Experimente leicht zu geben ist. Denn sowie man den durch Antipyretika ganz erheblich herabgesetzten Blutdruck durch subkutane Injektion von Atropin wieder steigert, so findet man schon nach einigen Minuten, dass die Zahl der roten Blutkörperchen wieder bedeutend steigt und nach etwa 20—30' die normale Zahl wieder erreicht, ja dieselbe sogar überschreitet. Ein Umstand, der doch sicher nur darin seine Erklärung finden kann, dass eben die in den Capillaren abgesetzten und liegen gebliebenen Zellen wieder in dem ganzen Kreislauf regelmässig verteilt worden sind, denn dass unter dem Einfluss des Atropins in der Zeit von 20—30' neue rote Blutkörperchen gebildet werden können, ist doch sicher eine absolut unzulässige Annahme. Die Versuche stellte ich so an, dass ich zwei Kaninchen zu

gleicher Zeit (es wurde mit zwei Zählkammern gearbeitet) Blut zur Zählung entnahm. Nach Feststellung der Normalzahl erhielten die Thiere je 0,5 Chinin. hydrochlor. (beim zweiten Versuch 0,8), nach 1 h schon betrug der Abfall bei jedem über 1 Million, nun wurde dem Tier, welches den stärksten Abfall zeigte, subkutan Atropin. sulfur. 0,001 gegeben. Während nun bei dem einen Tier, das kein Atropin bekommen hatte nach weiteren 45' der Abfall im ersten Versuche 1,280,000 betrug, war bei dem atropinisirten Kaninchen die Zahl um 30,000 über die gleich am Anfang gefundene normale Zahl gestiegen. Bei dem Kaninchen dagegen, welches nun mit Chinin vergiftet war, betrug der Abfall nach 6 h 30' immer noch 220,000. Bei dem zweiten Versuch, der ganz auf die gleiche Weise und mit den nämlichen Zeitdifferenzen angestellt wurde, war der Erfolg ein noch bedeutenderer, indem bereits nach 30' bei dem mit Atropin vergifteten Tier ein Steigen von 10,000 über die Norm beobachtet werden konnte, nachdem vorher durch das Chinin ein Fallen von 1,220,000 hervorgerufen worden war, während bei dem anderen nach 4 h noch ein Minus von 700,000 bestand. Die durch das Atropin wieder so bedeutend gesteigerte Zahl der roten Blutkörperchen dagegen blieb dauernd und konstant von ganz geringen, auch beim Gesunden vorkommenden Schwankungen abgesehen, auf der ursprünglichen normalen Höhe. Es folgen in den beiden Tabellen zusammengestellt die gemachten Versuche:

Tabelle IX.

Zeit	Bemerkung	Zahl der Blutkörperchen in mm^3 bei	
		Kaninchen I Gew. 1920 gr	Kaninchen II Gew. 2270 gr
9 h 30'	Erste Zählung normal	5,570,000	5,630,000
9 h 45'	Chin. hydrochl. 0,5	—	—
10 h	zweite Zählung	5,480,000	5,500,000
10 h 15'	dritte „	4,860,000	4,830,000
10 h 30'	vierte „	4,590,000	4,790,000
10 h 45'	fünfte „	4,430,000	4,340,000

(Fortsetzung zu Tabelle IX).

Zeit	Bemerkung	Zahl der Blutkörperchen in mm³ bei Kaninchen I	Kaninchen II
10 h 45'	Kaninchen II bekommt Atropin. sulf. 0,001		
11 h	sechste Zählung	4,280,000	4,980,000
11 h 15'	siebente „	4,310,000	5,480,000
11 h 30'	achte „	4,290,000	5,660,000
12 h	neunte „	4,420,000	5,600,000
12 h 30'	zehnte „	4,610,000	5,640,000
4 h 15'	elfte „	5,350,000	5,610,000

Tabelle X.

Zeit	Bemerkung	Zahl der Blutkörperchen in mm³ bei Kaninchen I Gew. 1680 gr	Kaninchen II GeW. 2150 gr
2 h 45'	Erste Zählung normal	5,690,000	5,580,000
3 h	Chin. hydrochl. 0,8	—	—
3 h 15'	zweite Zählung	5,580,000	5,530,000
3 h 30'	dritte „	5,070,000	5,110,000
3 h 45'	vierte „	4,720,000	4,510,000
4 h	fünfte „	4,450,000	4,360,000
	Kaninchen II bekommt Atropin. sulf. 0,001		
4 h 15'	sechste Zählung	4,460,000	5,080,000
4 h 30'	siebente „	4,430,000	5,590,000
4 h 45'	achte „	4,470,000	5.610,000
5 h	neunte „	4,460,000	5,640,000
5 h 20'	zehnte „	4,510,000	5,670,000
5 h 40'	elfte „	4,670,000	5,620,000
6 h	zwölfte „	4,740,000	5,660,000
6 h 30'	dreizehnte „	4,880,000	5,600,000
7 h	vierzehnte „	4,990,000	5,560,000

Ich glaube, dass ich durch diese eindeutigen und übereinstimmenden Versuche den sicheren Beweis geliefert habe, dass das anfängliche Sinken und spätere Wiederansteigen des Hämoglobingehaltes des Blutes lediglich als eine Folge der Herabsetzung und spätere Steigerung des Blutdruckes zu bezeichnen ist und nicht einer wirklichen Veränderung in der Zusammensetzung des Blutes überhaupt entspricht, also von einer schädlichen Nebenwirkung auf die roten Blutkörperchen oder gar Zerstörung derselben keine Rede sein kann, ein Umstand, welcher bei der Verwendung dieser bei Fieber und nervösen Störungen jetzt so sehr viel gebrauchten Medikamente sehr zu ihren Gunsten sprechen wird, da eine Schädigung der Gesundheit wenigstens in dieser Richtung als vollständig ausgeschlossen betrachtet werden kann.

Meinem hochverehrten Lehrer, Herrn Professor Dr. Kunkel, sei für den gütigen Beistand bei der Anfertigung dieser Arbeit mein herzlicher Dank ausgesprochen